

[EBioMedicine](#) . 2017 Mar; 17: 192-198.

Pubblicato online il 1 ° febbraio 2017. doi: [10.1016 /](#)

[j.ebiom.2017.01.041https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360569/](#)

PMCID: PMC5360569 - PMID: [28188123](#)

L'introduzione della difterite-tetano-pertosse e del vaccino contro la polio orale tra i bambini piccoli in una comunità africana urbana: un esperimento naturale

By: [SørenWengelMogensen](#) , ^{a,1} [Andreas Andersen](#) , ^{b,1} [Amabelia Rodrigues](#) , ^{una} [Christine S Benn](#) , ^{b, c} e [PeterAaby](#) ^{a, b, □}

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer](#)

Questo articolo è stato [citato da](#) altri articoli in PMC.

Dati associati

[Materiali supplementari](#)

Materiale supplementare

[mmc1.docx](#) (89 K)

GUID: 34C46BB2-0542-4E8C-AC54-56743663850E

Estratto

[Vai a:](#)

1. Introduzione

Gli studi randomizzati individuali per misurare l'impatto sulla sopravvivenza infantile di diversi vaccini non sono stati condotti quando il programma espanso sull'immunizzazione (EPI) è stato introdotto nei paesi a basso reddito negli anni '70. Gli effetti di protezione dalla malattia erano ben documentati, quindi il problema principale era a quale età introdurre il vaccino nel modo più efficace (The [Expanded Program on Immunization, 1982](#)). Ad eccezione del vaccino contro il morbillo (MV), sorprendentemente pochi studi hanno esaminato l'introduzione di vaccini e il loro impatto sulla sopravvivenza infantile ([Aaby et al., 1983](#), [Aaby et al., 2003a](#) , [Holt et al., 1990](#) , [The Kasongo Project Team, 1981](#)). Una sperimentazione di comunità vaccinate e morbillo-non vaccinate contro il morbillo in Congo ha mostrato una riduzione maggiore della prevista mortalità infantile ([Aaby et al., 1981](#)); questa osservazione è stata successivamente corroborata da "studi" comunitari e studi pre-dopo in diversi paesi ([Aaby et al., 1984](#) , [Aaby et al., 1993](#) , [Aaby et al., 2003a](#) , [Holt et al., 1990](#) , [Kapoor e Reddaiah , 1991](#)). Quindi, un vaccino può avere effetti non specifici (NSE) sulla suscettibilità ad altre infezioni ([Aaby et al., 1995](#)). Il gruppo consultivo strategico di esperti in immunizzazione (SAGE) dell'OMS ha recentemente esaminato i potenziali NSE di BCG, difterite-tetano-pertosse (DTP) e MV e ha raccomandato ulteriori ricerche ([Higgins et al., 2014](#) , [Gruppo consultivo strategico di esperti sull'immunizzazione, 2014](#)).

Sebbene protettiva contro le malattie bersaglio, il DTP può aumentare la suscettibilità alle infezioni non correlate ([Aaby et al., 2003b](#) , [Aaby et al., 2004a](#) , [Aaby et al., 2012](#)) ([Appendice A](#)). La rivista SAGE ha notato che la maggior parte degli studi ha rilevato un effetto negativo del DTP ([Higgins et al., 2014](#)). Tuttavia, SAGE ha considerato le prove incoerenti perché due studi hanno riportato effetti benefici ([Higgins et al., 2014](#)) e la maggior parte degli studi ha sottostimato il beneficio del DTP in quanto gli studi sono stati condotti in situazioni con immunità della mandria. Inoltre, tutti gli studi hanno messo insieme DTP e OPV, rendendo impossibile separare gli effetti di DTP e OPV ([SAGE effetti non specifici del gruppo di lavoro sui vaccini, 2014](#)).

D'altra parte, i bambini "non vaccinati" in questi studi sono stati di solito bambini fragili, troppo malati o malnutriti per essere vaccinati, e gli studi potrebbero quindi aver sottostimato l'effetto negativo del DTP. Abbiamo quindi esaminato ciò che accadde quando DTP e OPV furono introdotti per la prima volta, ma non sempre dati insieme, nel 1981-1983 nella capitale della Guinea-Bissau. In questa situazione i bambini venivano assegnati entro il compleanno per ricevere vaccini in anticipo o in ritardo e i "non vaccinati" non erano quindi bambini fragili.

[Vai a:](#)

2. Metodi

2.1. sfondo

BandimHealth Project (BHP) ha seguito una comunità urbana con un sistema di sorveglianza demografica dal dicembre 1978 e ha preso parte all'introduzione dei vaccini ben prima che un programma nazionale a tutti gli effetti fosse implementato con il sostegno dell'UNICEF nel 1986 ([Aaby et al., 1984](#) , [Aaby et al., 2004a](#)).

2.2. Sorveglianza demografica

Nel 1978-1979, la mortalità sotto i cinque anni era di quasi 500/1000. Poiché la malnutrizione è stata considerata la causa principale, è stato avviato uno studio per determinare perché i bambini erano malnutriti ([Aaby et al., 1983](#)). Tuttavia, la malnutrizione grave non era evidente e per capire l'elevata mortalità abbiamo iniziato un sistema di sorveglianza della salute e demografia (HDSS). L'area è stata mappata e un censimento condotto. Quattro operatori sanitari sono stati impiegati per identificare le donne incinte, incoraggiare le donne a frequentare le cliniche prenatali e seguire i bambini con misurazioni antropometriche per valutare i modelli di crescita e rilevare i bambini malnutriti. Ogni operatore sanitario ha seguito una popolazione di 1500-2000 individui. Gli operatori sanitari erano sorvegliati da un'infermiera espatriata.

Per ogni sottodistretto di Bandim, l'operatore sanitario responsabile ha tenuto un elenco di bambini al di sotto dei tre anni. BHP non ha avuto un sistema di sorveglianza computerizzata fino al 1990, ma ha tenuto una carta A5 ("carta BHP") per ogni bambino, dove sono stati annotati i pesi e le date di vaccinazione. La carta di crescita del bambino era tenuta dalla madre.

La popolazione di Bandim era molto mobile. Era importante mantenere i contatti con il villaggio natale per scopi cerimoniali e per proteggere il riso. Inoltre, le madri non avrebbero dovuto avere rapporti sessuali durante l'allattamento ([Jakobsen et al., 2004](#)). L'allattamento al seno è stato prolungato in Guinea-Bissau. Così, molte donne sono rimaste nelle zone rurali con la loro famiglia natale durante l'allattamento. Queste tradizioni culturali hanno introdotto variabilità nella partecipazione alle sessioni di pesatura e vaccinazione.

2.3. Antropometria

Abbiamo organizzato sessioni di pesatura trimestrali in ogni sottodistretto. L'operatore sanitario responsabile ha consigliato alle madri il giorno prima che una comunità pesasse. Il mattino seguente, il peso è stato misurato e annotato sulla carta di crescita del bambino e sulla carta BHP. Quando il Programma alimentare mondiale fornì un'alimentazione supplementare, questa fu data a famiglie con bambini malnutriti.

2.4. vaccinazioni

Non ci fu alcun programma di vaccinazione della comunità nel 1981, tranne che avevamo organizzato alcune campagne di vaccinazione contro il morbillo ([Aaby et al., 1984](#)). Le madri potevano portare i loro figli al programma di salute della madre e del bambino in città. Tuttavia, questa clinica è stata frequentata principalmente dall'élite urbana. Pochi bambini sono stati vaccinati prima che il BHP organizzasse le sessioni di vaccinazione ([Tabella 1](#)).

Tabella 1

Età mediana della vaccinazione e copertura per BCG, DTP e OPV della coorte di studio.

	1980	1981	1982	1983	1981-1983
Età media in giorni (N vaccini)					
BCG	9 (4)	48,5 (50)	34 (46)	25 (68)	33 (164)
DTP1	97 (12)	127 (147)	121 (164)	117 (278)	121 (589)
OPV1	98 (12)	118 (185)	121,5 (170)	117 (225)	118 (580)
MV	181 (5)	141 (53)	157 (2)	110 (1)	141,5 (56)

Copertura a 6 mesi di età

	1980	1981	1982	1983	1981-1983
BCG	1,7% (5/289)	3,5% (12/342)	23,7% (72/304)	17,4% (57/327)	14,5% (141/973)
DTP1	4,2% (12/289)	31,3% (107/342)	61,2% (186/304)	73,1% (239/327)	54,7% (532/973)
DTP3	2,4% (7/289)	0,9% (3/342)	4,3% (13/304)	4,0% (13/327)	3,0% (29/973)
OPV1	4,2% (12/289)	43,0% (147/342)	62,5% (190/304)	69,7% (228/327)	58,1% (565/973)
OPV3	2,4% (7/289)	2,0% (7/342)	4,3% (13/304)	4,0% (13/327)	3,4% (33/973)
MV	2,8% (8/289)	15,2% (52/342)	0,7% (2/304)	0% (0/327)	5,5% (54/973)

Copertura ad un anno di età

BCG	2,6% (3/116)	2,4% (7/294)	15,4% (51/332)	17,4% (46/264)	11,7% (104/890)
DTP1	2,6% (3/116)	32,7% (96/294)	71,1% (236/332)	83,0% (219/264)	61,9% (551/890)
DTP3	2,6% (3/116)	4,4% (13/294)	18,4% (61/332)	43,2% (114/264)	21,1% (188/890)
OPV1	2,6% (3/116)	37,4% (110/294)	77,4% (257/332)	84,8% (224/264)	66,4% (591/890)

	1980	1981	1982	1983	1981-1983
OPV3	2,6% (3/116)	12,2% (36/294)	32,5% (108/332)	44,3% (117/264)	29,3% (261/890)
MV	15,5% (18/116)	68,0% (200/294)	34,0% (113/332)	51,1% (135/264)	50,3% (448/890)

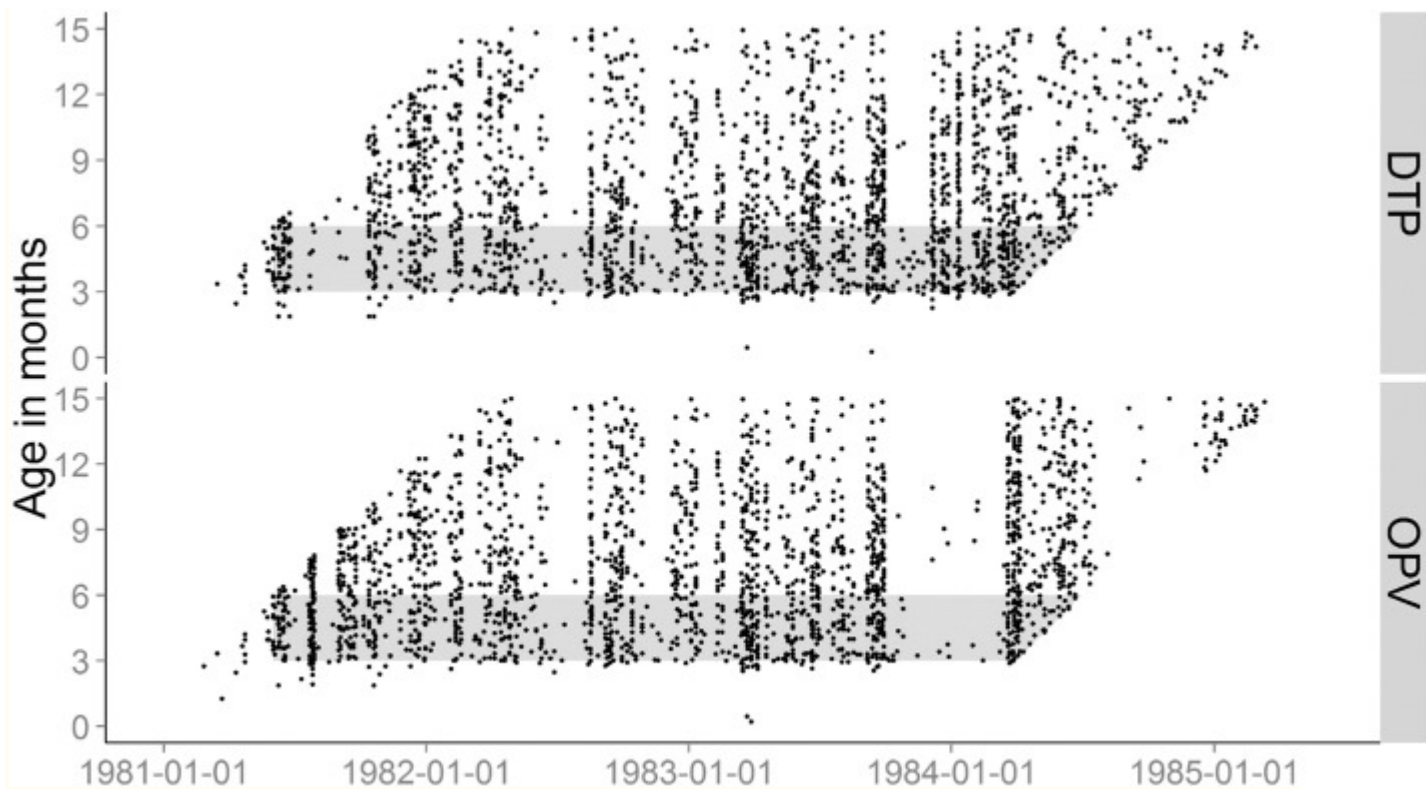
[Apri in una finestra separata](#)

Note: i criteri di inclusione per la coorte nella Tabella 1 sono gli stessi della nostra coorte di studio: esame del peso dopo 15 giorni di età e tempo di contribuzione tra 91 e 183 giorni di età.

Età media: "anno" indica l'anno in cui è stata somministrata la vaccinazione e l'età mediana è l'età media al momento della vaccinazione con un dato vaccino tra i bambini vaccinati prima di compiere 6 mesi. Ad esempio i 4 vaccini BCG nella colonna del 1980 sono stati dati nel 1980 a bambini con un'età media di 9 giorni.

Copertura: per "anno" si intende l'anno in cui il bambino ha compiuto esattamente 1 anno (o 6 mesi) e la copertura è stata valutata. Solo i bambini sopravvissuti a 1 anno (o 6 mesi) di età sono stati valutati per la copertura. I bambini che hanno compiuto 1 anno nel 1984 non sono stati quindi presentati nella tabella.

Nel giugno 1981, BHP ha iniziato a fornire vaccinazioni durante le sessioni di pesatura trimestrali. Un'infermiera del centro di salute ha accompagnato il gruppo di pesatura e i bambini idonei vaccinati. DTP e OPV sono stati forniti da 3 mesi e MV dai 9 mesi di età. All'epoca non era stato dato l'OPV-at-birth. Le tre dosi di DTP e OPV potevano essere somministrate con un intervallo di un mese, ma dal momento che disponevamo solo di pesare ogni tre mesi, la maggior parte dei bambini aveva intervalli più lunghi tra le dosi. DTP è stato somministrato per via intramuscolare e OPV come goccia orale. Quando entrambi i vaccini sono stati somministrati nella stessa sessione, l'OPV veniva di solito somministrato prima e poi il DTP; i bambini di solito iniziano a piangere dopo il DTP a causa del dolore dell'iniezione e quindi avrebbero complicato la somministrazione di OPV per dare il DTP prima. Ci sono stati diversi periodi in cui mancavano OPV o DTP ([Fig. 1](#)). BCG è stato raramente fornito durante le sessioni di pesatura poiché la maggior parte delle infermiere non era addestrata a somministrare la vaccinazione intra-dermica. Un totale di 269 bambini potrebbero essere stati vaccinati con BCG poiché avevano una data di vaccinazione sulla loro carta (N = 192) o si è notato che avevano ricevuto BCG ma nessuna data data (N = 77).



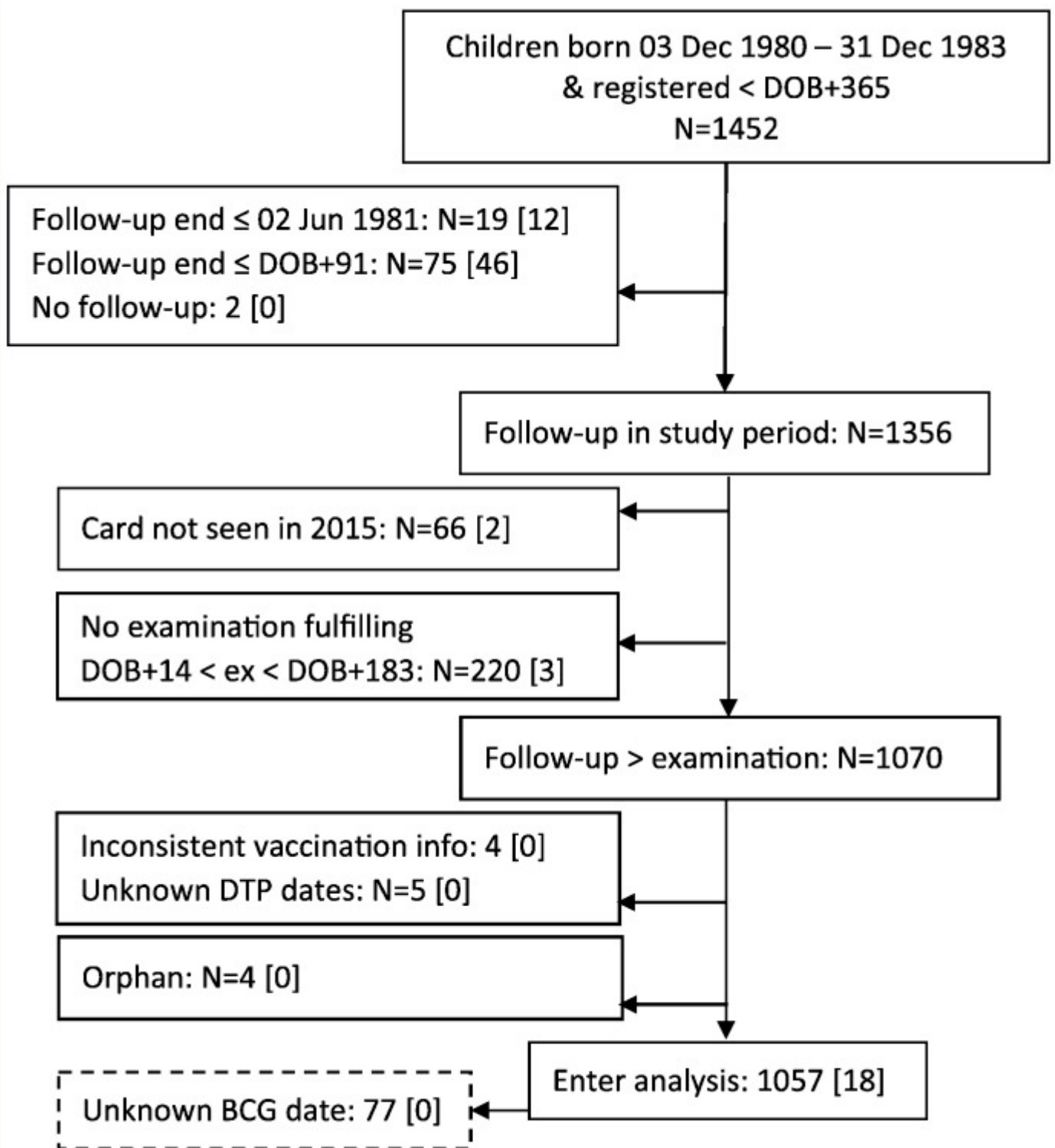
[Fig. 1](#)

Ogni vaccinazione del tipo specificato viene tracciata in base all'età del ricevente e alla data della vaccinazione.

L'infermiera espatriata a volte organizzava sessioni di vaccinazione aggiuntive in cui i bambini non venivano pesati. Durante queste sessioni, le vaccinazioni sono state annotate sulle carte BHP. Sia le infermiere che le madri pensavano che i bambini malati non dovrebbero essere vaccinati; la carta BHP spesso indicava che il bambino era "malato", "malnutrito" o "orfano" come spiegazione del motivo per cui un bambino idoneo per età non era stato vaccinato.

2.5. Controllo dei dati

Quando un sistema computerizzato divenne disponibile nel 1990-1991, furono inseriti pesi e vaccinazioni dalle carte BHP. Per la presente analisi, tutte le informazioni sulle date di visita, i pesi e le date di vaccinazione sono state confrontate con le carte originali. Alcune carte non erano disponibili o non potevano più essere trovate ([Fig. 2](#)).



Notes: DOB=date of birth; [] indicates the number of deaths before 6 months of age in the group.

[Apri in una finestra separata](#)

Fig. 2

Diagramma di flusso della popolazione di studio e dei bambini inclusi nelle analisi.

Note: DOB = data di nascita; [] indica il numero di morti prima dei 6 mesi di età nel gruppo.

2.6. La Coorte di studio

Abbiamo incluso bambini nati dal 3 dicembre 1980 in quanto sarebbero diventati idonei per la vaccinazione prima dei 6 mesi di età ([Fig. 2](#)). Pochi bambini sono stati vaccinati con BCG ([Tabella 1](#)). I bambini che hanno viaggiato e non hanno mai partecipato a nessuna sessione non sono stati inclusi nel gruppo "non vaccinato". I bambini pesati entro una quindicina di giorni dalla nascita per ottenere un peso alla nascita sono stati inclusi solo se hanno partecipato a una sessione di pesatura della comunità successiva. Inoltre, abbiamo escluso gli orfani dal momento che non erano allattati al seno e probabilmente avrebbero avuto cure diverse. La coorte è raffigurata in Figura 1 supplementare.

2.7. Esperimento naturale per bambini di 3-5 mesi

Sebbene non sia stato randomizzato individualmente, il presente studio è un esperimento naturale con scarto limitato nell'assegnazione di gruppo: con intervalli trimestrali tra le sessioni di pesatura, i bambini venivano assegnati entro il compleanno per ricevere le prime vaccinazioni in anticipo o in ritardo tra i 3 e 5 mesi di età ([Fig. 3](#)). Abbiamo quindi confrontato bambini di 3-5 mesi che avevano ricevuto vaccinazioni DTP (\pm OPV) in anticipo con bambini che non avevano ancora ricevuto queste vaccinazioni. Poiché non c'erano bambini sani "non vaccinati" dopo i 6 mesi di età, a meno che non avessero viaggiato, abbiamo censurato il follow-up di tutti i bambini a 6 mesi di età ([Fig. 3](#)).

Natural variation in timing of vaccination

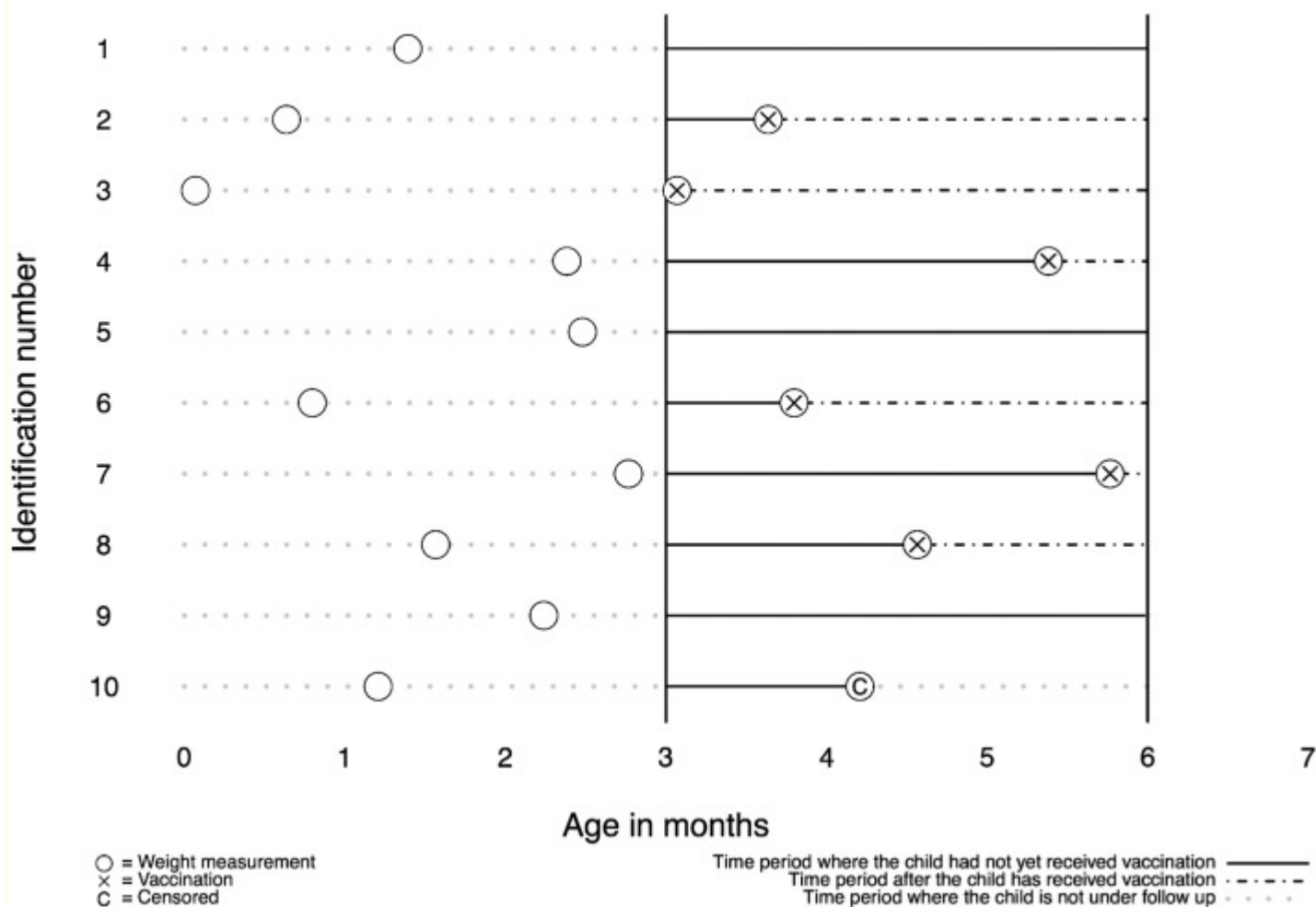


Fig. 3

Progetto di studio sperimentale naturale.

Nota: i bambini sono stati pesati ogni tre mesi. Dopo i 3 mesi di età hanno ricevuto DTP e OPV in giorni di pesatura se erano sani. I bambini che hanno frequentato, ma non sono stati vaccinati in una sessione di pesatura dopo i 3 mesi di età, sono stati censurati nell'analisi di sopravvivenza confrontando i bambini vaccinati con DTP e quelli non vaccinati.

I bambini malati non erano stati vaccinati, pertanto nell'analisi principale abbiamo censurato i bambini "non vaccinati" che hanno partecipato a una sessione di pesatura ma non hanno ricevuto una vaccinazione ([Figura 3](#)). Poiché la censura dei bambini malati avrebbe potuto introdurre un pregiudizio, abbiamo anche condotto un'analisi intention-to-treat in cui i bambini censurati venivano trasferiti al gruppo DTP. Quindi, in questa analisi abbiamo confrontato la mortalità del gruppo di DTP-vaccinato previsto e il gruppo non ancora vaccinato con DTP.

I bambini sono stati inclusi da 91 giorni di età se erano stati esaminati in una sessione di pesatura prima di 91 giorni; se fossero stati visti solo in una sessione di pesatura dopo i 3 mesi di età, erano inclusi solo dal giorno visto. DTP non è stato somministrato altrove e il tempo di follow-up dei bambini è stato quindi conteggiato come DTP-tempo non vaccinato nell'analisi di sopravvivenza fino a quando BHP ha fornito il vaccino. Il tempo come DTP-non vaccinato proveniva anche da bambini che non si presentavano alle sessioni di pesatura tra i 3 e 5 mesi di

età ma che erano stati visti prima dei 3 mesi di età e quindi facevano parte della coorte della comunità ([Fig. 3](#)). Quindi, i bambini non vaccinati DTP-vaccinati e DTP erano tutti bambini della stessa coorte di bambini nati in Bandim e la loro allocazione dipendeva dal momento della loro data di nascita, dai tempi delle sessioni di pesatura e dal loro schema di viaggio. Abbiamo confrontato i fattori di fondo per i bambini sottoposti a vaccinazione DTP, abbiamo partecipato a una sessione di pesatura tra 3 e 5 mesi ma non sono stati vaccinati e quelli che non hanno partecipato a una sessione di pesatura ([Tabella 2](#)).

Tavolo 2

I fattori di fondo sono i bambini nella principale analisi di vaccinazione e mortalità tra 3 e 5 mesi di età.

	DTP- vaccinato a 3-5 mesi	Ha partecipato a sessioni di pesatura a 3- 5 mesi, non vaccinate	Non ho partecipato alla sessione di pesatura a 3-5 mesi
Numero	662	186	209
Sesso maschile	52,1%	53,2%	54,1%
gemello	2,7%	2,2%	2,9%
Peso alla nascita (SD)	3,23 (0,025)	3,28 (0,061)	3,22 (0,051)
Gruppo etnico			
• • Pepel	46,8%	54,8%	45,0%
• • Balanta	11,8%	13,4%	16,3%
• • Altri gruppi etnici	41,4%	31,7%	38,8%
Z-score medio peso-per-età (DS) all'esame	- 0,30 (0,037)	- 0,34 (0,084)	- 0,43 (0,066)

		DTP- vaccinato a 3-5 mesi	Ha partecipato a sessioni di pesatura a 3- 5 mesi, non vaccinate	Non ho partecipato alla sessione di pesatura a 3-5 mesi
prima dei 3 mesi di età				
Tempo di follow-up (anni- persona) tra 3 e 5 mesi; [Numero medio di giorni di seguito]	Sempre	135,5 [92]	36,8 [86]	47,4 [92]
	Come DTP vaccinato	73,3	1,8	2,0
	Come non vaccinato	62,2	35,1	45,4
Numero medio (DS) di sessioni di pesatura all'anno tra 6 e 11 mesi di età		2,7 (0,03)	2,2 (0,07)	1,6 (0,08)

[Apri in una finestra separata](#)

Abbiamo anche esaminato la mortalità dei bambini che a causa di motivi logistici avevano ricevuto solo DTP. È improbabile che le assenze e i modelli di viaggio differiscano tra i bambini che alla loro prima vaccinazione avevano ricevuto DTP1 + OPV rispetto a DTP1-only; questi due gruppi avevano ugualmente probabilità di ricevere vaccinazioni successive sia per quanto riguarda i tempi delle successive vaccinazioni e copertura (dati disponibili su richiesta).

2.8. Metodi statistici

La prima possibile data di iscrizione è stata il 2 giugno 1981, quando sono state introdotte le vaccinazioni DTP e OPV. Diversi gruppi di vaccinazione sono stati confrontati utilizzando un modello di rischio proporzionale di Cox con l'età come tempo di base.

I bambini sono stati classificati in base alla vaccinazione più recente (tabella supplementare 1). Abbiamo ignorato le vaccinazioni BCG nell'analisi principale perché abbiamo dato poche vaccinazioni BCG ([Tabella 1](#)) e alcuni bambini avevano ricevuto BCG nel reparto maternità senza una documentazione adeguata poiché alcuni bambini avevano una cicatrice BCG ma nessuna scheda di vaccinazione. Per evitare errori di sopravvivenza, abbiamo usato un approccio storico ([Jensen et al., 2007](#)); quindi, lo stato di vaccinazione di un bambino è stato aggiornato solo dal giorno in cui sono state raccolte le informazioni. A causa delle ulteriori sessioni di vaccinazione organizzate dall'infermiera espatriata, alcuni bambini "non vaccinati" hanno ricevuto un vaccino prima della sessione di pesatura in cui hanno cambiato lo stato in "vaccinato"; è annotato nella nota in calce alla [Tabella 3](#) quanti avevano ricevuto tali vaccinazioni. Come analisi della sensibilità abbiamo anche fatto un'analisi che includeva le sessioni di vaccinazione aggiuntive come punti di riferimento. Per il resto di questo articolo, faremo riferimento a questi punti di riferimento come giorni di vaccinazione senza pesare.

Tabella 3

Tasso di mortalità e rischio (HR) per i bambini dai 3 mesi di età fino al primo esame senza vaccinazione o 6 mesi di età. Esperimento naturale

Fascia d'età **Tasso di mortalità (decessi / anni-persona)** **HR (95% CI) per DTP vs non vaccinato**

3-5 mesi

Tutti

Non vaccinato (N = 651) 4,5 (5 / 111,4) DTP (± OPV) (N = 462) 17.4 (11 / 63.1) 5,00 (1,53-16,3)

Solo DTP (N = 101) 35.2 (5 / 14.2) 10.0 (2.61-38.6)

DTP + OPV (N = 361) 12.3 (6 / 48.9) 3,52 (0,96-12,9)

Ragazze

Non vaccinato (N = 313) 1.9 (1 / 51.9) DTP (± OPV) (N = 222) 13.3 (4 / 30.1) 9,98 (0,81-123,0)

Solo DTP (N = 44) 16.2 (1 / 6.2) 12.0 (0.56-257.2)

DTP + OPV (N = 178) 12.5 (3 / 23.9) 9.50 (0.73-124.0)

Ragazzi

Fascia d'età	Tasso di mortalità (decessi / anni-persona)		HR (95% CI) per DTP vs non vaccinato
3-5 mesi			
Non vaccinato (N = 338)	6,7 (4 / 59,5)	DTP (± OPV) (N = 240)	21.2 (7 / 33.0) 3.93 (1.01-15.3)
		Solo DTP (N = 57)	49,8 (4 / 8,0) 8.93 (2.01-39.7)
		DTP + OPV (N = 183)	12.0 (3 / 24.9) 2,21 (0,44-11,0)

Note: non ci sono stati incidenti mortali in questa fascia di età. BCG è ignorato nell'analisi. Quindi, i bambini non vaccinati non hanno ricevuto DTP, OPV o MV ma potrebbero aver ricevuto BCG. Dei 651 bambini non vaccinati, 219 hanno ricevuto DTP e / o OPV prima del loro primo esame di pesatura. Questi bambini erano considerati "non vaccinati" fino al loro primo esame di pesatura. Dei 462 bambini che hanno ricevuto DTP (± OPV), 177 hanno ricevuto un DTP o OPV aggiuntivo prima dei 6 mesi di età. L'OPV-only non è presentato nella tabella perché non ci sono stati morti e pochissimo tempo di follow-up in questa fascia d'età.

Per valutare lo stato nutrizionale è stato utilizzato lo z-score WHO per peso per età. Il controllo per sottodistretto, gruppo etnico e gemellaggio non ha modificato i risultati (dati non mostrati). Non è stato evidente il raggruppamento di morti e il controllo per la stagione e il calendario non ha modificato le stime (dati non mostrati).

Ci sono stati 18 decessi tra 3 e 5 mesi di età: 3 avevano la tosse e infezioni respiratorie come il sintomo principale, 3 avevano la febbre (presunta malaria), 2 erano dovuti a diarrea, 5 avevano diarrea e vomito, 1 era una morte improvvisa, e 4 non aveva informazioni sulla causa.

2.9. Etica

Lo studio dello stato nutrizionale è stato pianificato dal SAREC (Agenzia svedese per la collaborazione di ricerca con i paesi in via di sviluppo) e dal Ministero della sanità in Guinea-Bissau.

[Vai a:](#)

3. Risultati

Su 1356 bambini registrati a Bandim e seguiti a 3 mesi di età ([Fig. 2](#)), 286 non sono mai stati pesati, non hanno avuto alcuna carta o la loro carta è stata persa. Altri 13 bambini avevano informazioni incoerenti, vaccinazioni contrassegnate da una croce ma senza date o orfani. Quindi, 1057 bambini sono stati inclusi nella coorte di studio. Le età medie per DTP1 e OPV1 erano 121 e 118 giorni, rispettivamente ([Tabella 1](#)). La copertura vaccinale a 6 mesi era del 55% per DTP1; Il 3% ha ottenuto DTP3 ([Tabella 1](#)). La copertura per la MV era solo del

6%. Delle vaccinazioni DTP1, OPV1 e MV annotate sulla scheda BHP il 90-95% era stato somministrato dal BHP.

Per i bambini esaminati dopo 91 giorni, un aumento di una unità in w / a z-score è stato associato a un odds ratio di 1,07 (0,93-1,24) per ricevere una vaccinazione in quella sessione di pesatura.

3.1. Esperimento naturale con bambini di 3-5 mesi

Non ci sono state differenze marcate nei fattori di fondo per i tre gruppi di bambini che sono stati vaccinati con DTP a 3-5 mesi di età, quelli che hanno partecipato a una sessione di pesatura ma non sono stati vaccinati e quelli che non hanno partecipato a una sessione di pesatura a 3-5 mesi di età ([Tabella 2](#)). Il peso alla nascita era simile nei tre gruppi. Lo z-score peso-per-età prima dei 3 mesi di età non differiva per i tre gruppi ([Tabella 2](#)). Coloro che non hanno partecipato a una sessione di pesatura a 3-5 mesi di età erano significativamente meno propensi a frequentare sessioni di pesatura successive durante l'infanzia, il numero medio di visite è inferiore per chi non frequenta rispetto a chi è vaccinato con DTP ($p < 0,001$) ([Tabella 2](#)); quindi, è probabile che abbiano viaggiato più di quelli che sono stati vaccinati con il DTP.

Nell'esperimento principale illustrato nella [figura 3](#) , la vaccinazione DTP (\pm OPV) rispetto a "DTP-non vaccinata" era associata a una HR di 5,00 (1,53-16,3) ([Tabella 3](#)); l'HR era 9,98 (0,81-123) per le ragazze e 3,93 (1,01-15,3) per i ragazzi. Se includevamo anche vaccinazioni somministrate in giorni di vaccinazione senza pesare nell'analisi limite, DTP (\pm OPV) rispetto a non vaccinato era associato a una HR di 3.90 (1.20-12.3). Quando il DTP era stato somministrato da solo senza OPV, l'HR era 10.0 (2,61-38,6) ([Tabella 3](#)). La differenza tra bambini DTP-only e DTP-plus-OPV non riflette le differenze nel follow-up e altre vaccinazioni poiché il tempo per DTP2 e la prevalenza di DTP2 era lo stesso per i bambini vaccinati DTP-only e DTP-plus-OPV (dati non mostrati). Se escludessimo i 269 bambini che potrebbero essere stati vaccinati con BCG, i risultati erano simili (Tabella 2 supplementare).

Se l'analisi è stata condotta come analisi intention-to-treat in cui i bambini pesati ma non vaccinati non sono stati censurati ma trasferiti al gruppo DTP, il gruppo vaccinato DTP previsto aveva un HR di 3.92 (1.20-12.8) rispetto a il gruppo non ancora vaccinato (Tabella supplementare 3).

3.2. Analisi secondarie

Poiché l'introduzione di DTP e OPV apparentemente era associata ad un aumento della mortalità, abbiamo esaminato cosa è successo alla mortalità infantile dai 3 ai 12 mesi di età dopo l'introduzione di questi vaccini. Il tasso di mortalità per tutti i bambini di 3-11 mesi è aumentato di 2 volte (HR = 2,12 (1,07-4,19)) dal 1980, prima delle vaccinazioni, al 1982-1983, dopo l'introduzione di DTP e OPV ([Tabella 4](#)).

Tabella 4

Tassi di mortalità (decessi / 100 anni-persona) tra 3 e 11 mesi di età per anno di studio.

Tasso di mortalità	1980	1981	1982	1983	HR (95% CI) per il 1982-1983 rispetto al 1980
Bambini di età compresa tra 3-11 mesi	4,7 (10 / 211,8) (N = 547)	7.2 (18 / 250.8) (N = 678)	8.0 (19 / 237.1) (N = 632)	12.1 (30 / 247.5) (N = 638)	2,12 (1,07-4,19)

Note: gli eventi registrati come incidenti non sono stati rimossi da questa analisi.

[Vai a:](#)

4. Discussione

4.1. Osservazioni principali

Le vaccinazioni DTP erano associate ad un aumento della mortalità infantile anche se non vi era alcuna immunità al gregge indotta da vaccino. Quando i controlli non vaccinati erano bambini normali che non erano ancora stati ammessi alla vaccinazione, la mortalità era 5 volte superiore per i bambini vaccinati con DTP. La co-somministrazione di OPV con DTP può aver ridotto gli effetti negativi del DTP.

4.2. Forza e debolezza

La presente analisi ha valutato la DTP e la sopravvivenza infantile in un "esperimento naturale" in cui i bambini venivano assegnati in base al momento della loro nascita e alle sessioni di pesatura della comunità e l'allocazione di gruppo non era quindi influenzata dai soliti pregiudizi di selezione nella stessa misura della maggior parte degli altri studi di DTP ([Aaby et al., 2016](#)). Per assicurare che la censura dell'analisi principale dei bambini non vaccinati non avesse prodotto il risultato inaspettato e forte abbiamo fatto un'analisi intention-to-treat, ma questo non ha modificato il risultato. Se mai i bambini non vaccinati presentavano uno stato nutrizionale leggermente peggiore prima dei 3 mesi di quello dei bambini successivamente vaccinati con DTP ($p = 0,09$) ([Tabella 2](#).); i bambini non vaccinati viaggiavano più dei bambini vaccinati DTP. Questi pregiudizi tenderebbero a favorire piuttosto che aumentare la mortalità nel gruppo DTP e le stime derivanti dall'esperimento naturale potrebbero quindi essere ancora conservative.

È improbabile che gli effetti stimati di DTP e OPV siano stati influenzati da altre vaccinazioni poiché pochissimi avevano ricevuto altri vaccini; se i bambini che possono aver ricevuto BCG sono stati censurati nell'analisi, il risultato è stato essenzialmente lo stesso (Tabella 2 supplementare).

Gli esami della comunità trimestrali hanno assicurato che avevamo informazioni di follow-up per tutti i bambini e informazioni relativamente accurate sul momento del decesso. Alcuni bambini sono stati esclusi perché non è stata trovata una tessera BHP e non sapevamo se fossero stati vaccinati o in viaggio. Molto probabilmente, le carte BHP potrebbero non essere mai state

fatte perché il bambino non veniva per un esame, o la carta può essere scomparsa agli esami comunitari, alla successiva gestione delle carte BHP da parte di operatori sul campo o impiegati di inserimento dati, o a causa di topi. Tuttavia, è improbabile che le poche carte mancanti abbiano influenzato l'analisi principale poiché il tasso di mortalità in questo gruppo era simile al tasso di mortalità generale ([Fig. 2](#)).

Per assicurare la comparabilità dei gruppi vaccinati e non vaccinati, anche rispetto ai viaggi, abbiamo incluso solo i bambini che erano stati pesati a Bandim in connessione con gli esami della comunità trimestrali. Ciò significava che i bambini che per lo più erano rimasti fuori dall'area non erano inclusi nell'analisi; questi bambini non avevano accesso alle vaccinazioni comunitarie e vivevano altrove dove il rischio di mortalità poteva essere molto diverso, ad esempio a causa di un più alto rischio di infezione da malaria.

Il presente studio non era un processo pianificato. Lo studio sarebbe stato un esperimento naturale più pulito se le vaccinazioni fossero state somministrate solo durante le sessioni di pesatura. Tuttavia, l'infermiere espatriato ha organizzato ulteriori vaccinazioni e alcuni bambini "non vaccinati" avevano quindi già ricevuto una vaccinazione prima di venire per una sessione di pesatura. Queste "errate classificazioni" non spiegano l'aumento della mortalità nel gruppo DTP. La stima per i vaccinati DTP (\pm OPV) rispetto ai bambini non vaccinati con DTP era 4 volte superiore mortalità quando abbiamo incluso questi punti di riferimento aggiuntivi nell'analisi.

4.3. Confronto con studi precedenti di DTP e OPV

C'è solo un altro studio sull'introduzione di DTP. Nella Guinea-Bissau rurale, il DTP (\pm OPV) era associato a una mortalità 2 volte più alta ([Aaby et al., 2004a](#)). Tutti gli studi che hanno documentato lo stato di vaccinazione e hanno seguito i bambini prospetticamente indicano che il DTP ha effetti negativi; una meta-analisi degli otto studi ha evidenziato una mortalità 2 volte più alta per i vaccinati DTP rispetto ai controlli non vaccinati DTP-non vaccinati, per lo più BCG ([Aaby et al., 2016](#)) ([Appendice A](#)).

L'effetto negativo della DTP è stato molto peggiore in questo esperimento naturale di quanto non sia stato riportato in precedenti studi sulla DTP. Ciò è presumibilmente dovuto al fatto che i bambini "non vaccinati" di controllo negli studi precedenti erano stati un sottogruppo fragile troppo fragile per essere vaccinati. Studi precedenti non sono stati in grado di confrontare i bambini vaccinati con DTP con controlli "normali". Quindi, la maggior parte degli studi precedenti hanno probabilmente sottostimato l'effetto negativo del DTP.

Gli effetti potenzialmente diversi di DTP e OPV sono stati esaminati solo in pochi studi. Tuttavia, recentemente siamo stati in grado di documentare NSE vantaggiose di OPV. In un RCT, l'OPV alla nascita (OPV0) ha ridotto la mortalità infantile del 32% (0-57%) prima che i bambini ricevessero l'OPV della campagna ([Lund et al., 2015](#)). Nella campagna di Bissau, l'OPV ha ridotto il tasso di mortalità del 19% (5-32%) (presentato). Quando mancava DTP per diversi mesi a Bissau, abbiamo dimostrato che la mortalità per tutte le cause del reparto pediatrico era 3 volte inferiore se i bambini avevano OPV-solo come vaccinazione più recente piuttosto che la combinazione raccomandata di DTP e OPV ([Aaby et al., 2004b](#)). Pertanto, OPV potrebbe aver modificato l'effetto negativo di DTP.

Questo modello è stato anche visto quando il DTP è stato introdotto per la prima volta nelle aree rurali della Guinea-Bissau nel 1984 ([Aaby et al., 2004a](#)). L'OPV non è stato utilizzato il primo anno e l'HR per DTP rispetto a non vaccinato era 5,00 (0,63-39,7). Nel periodo dal 1985 al 1987, quando DTP e OPV erano quasi sempre amministrati insieme, l'MRR era 1.90 (0.91-

3.97). Nel presente studio, il rapporto di rischio era 10,0 (2,61-38,6) per DTP-only ma 3,52 (0,96-12,9) per i bambini che hanno ricevuto DTP e OPV contemporaneamente ([Tabella 3](#)). Sulla base di questi due studi sull'introduzione del DTP, l'HR rispetto ai bambini non vaccinati con DTP era significativamente diverso per i bambini che avevano ricevuto solo DTP (HR = 8.14 (2.63-15.2)) e per i bambini che avevano ricevuto sia DTP che OPV (HR = 2,21 (1,16-4,19)) (test di interazione, p = 0,049). Quindi, la somministrazione simultanea di DTP e OPV può aver alleviato l'effetto negativo non specifico del DTP.

[Vai a:](#)

5. Conclusioni

Il DTP è stato associato a una mortalità 5 volte superiore rispetto a quella non vaccinata. Nessuno studio prospettico ha mostrato effetti benefici sulla sopravvivenza del DTP. Sfortunatamente, il DTP è il vaccino più utilizzato e la percentuale che riceve DTP3 è utilizzata globalmente come indicatore delle prestazioni dei programmi di vaccinazione nazionali.

Dovrebbe essere preoccupante che l'effetto delle vaccinazioni di routine sulla mortalità per tutte le cause non sia stato testato in studi randomizzati. Tutte le prove attualmente disponibili suggeriscono che il vaccino DTP può uccidere più bambini da altre cause rispetto a quello di difterite, tetano o pertosse. Sebbene un vaccino protegga i bambini dalla malattia bersaglio, può contemporaneamente aumentare la suscettibilità alle infezioni non correlate.

La rivista SAGE, recentemente pubblicata, ha richiesto studi randomizzati su DTP ([Higgins et al., 2014](#)). Tuttavia, allo stesso tempo il comitato IVIR-AC a cui SAGE ha delegato gli studi di follow-up delle NSE dei vaccini ha indicato che non sarà possibile esaminare l'effetto della DTP in modo imparziale. Se questa decisione di IVIR-AC rimane incontrastata, il presente studio potrebbe rimanere il più vicino possibile a un RCT delle NSE di DTP.

[Vai a:](#)

finanziamento

Il presente studio e la pulizia dei dati originali sono stati supportati da una sovvenzione comune da parte di DANIDA e della Novo Nordisk Foundation (FU-11-551). Il lavoro sugli effetti non specifici dei vaccini è stato sostenuto dal Consiglio danese per la ricerca sullo sviluppo, dal Ministero degli affari esteri, dalla Danimarca [numero di borsa 104 Dan.8.f.], dalla Fondazione Novo Nordisk e dal sostegno del 7PQ dell'Unione europea per OPTIMUNISE (concessione: Health-F3-2011-261375). CSB ha ricevuto una sovvenzione iniziale dal CER (ERC-2009-StG-243149). CVIVA è sostenuta da una sovvenzione della Danish National Research Foundation (DNRF108). La PA ha ottenuto una borsa di ricerca dalla Novo Nordisk Foundation.

[Vai a:](#)

Conflitto d'interesse

Niente da dichiarare

[Vai a:](#)

contributi

CSB e PA hanno proposto lo studio. PA ha raccolto i dati originali. AR è responsabile per il sistema di sorveglianza demografica. SWM e PA hanno pulito i dati. SWM e AA hanno condotto le analisi statistiche. La prima bozza è stata scritta dalla PA; tutti gli autori hanno contribuito alla versione finale dell'articolo. PA e SWM fungeranno da garanti dello studio.

[Vai a:](#)

Indipendenza

Le agenzie di finanziamento non hanno avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella stesura del rapporto.

[Vai a:](#)

Condivisione dei dati

Tramite richiesta agli autori

[Vai a:](#)

Le note

Appendice B Dati supplementari a questo articolo possono essere trovati online all'indirizzo <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.041> .

[Vai a:](#)

Appendice A. Polemica DTP

La questione della vaccinazione DTP e della mortalità infantile in aree ad alta mortalità è stata sollevata 15 anni fa, quando uno studio della Guinea-Bissau rurale mostrava una mortalità di 1,84 volte superiore per i bambini che avevano ricevuto la vaccinazione DTP1 ([Aaby et al., 2016](#) , [Kristensen et al., 2000](#)). Tutti gli studi prospettici successivi hanno sostenuto un effetto negativo ([Aaby et al., 2016](#)). Inoltre, il DTP può avere un effetto negativo quando somministrato contemporaneamente o dopo MV ([Aaby et al., 2003b](#) , [Aaby et al., 2012](#)). Ad esempio, l'effetto negativo della vaccinazione contro il morbillo con titolo elevato (HTMV) nelle ragazze, che ha portato al ritiro globale dell'HTMV, era dovuto alla somministrazione di DTP dopo MV poiché l'HTMV era stato somministrato all'inizio di 4-5 mesi di età ([Aaby et al., 2003b](#)).

DTP non ha dimostrato di avere effetti benefici in RCT o esperimenti naturali. L'attuale politica per DTP è stata esaminata solo da rianalisi di set di dati esistenti raccolti per altri scopi. Tutti questi studi hanno avuto problemi metodologici legati a diverse forme di fragilità e bias di sopravvivenza ([Aaby et al., 2012](#)). Questi studi hanno aggiornato i tempi di follow-up per i bambini vaccinati con DTP che sono sopravvissuti ma i bambini che sono morti senza che il loro stato vaccinale fosse documentato sono stati classificati come "non vaccinati". Tali procedure forniscono un alto tasso di mortalità fuorviante nel gruppo non vaccinato e il confronto tra sopravvissuti vaccinati con DTP e bambini "non vaccinati" fornirà quindi una stima benefica per DTP ([Aaby et al., 2016](#)). Se il tasso di mortalità dei bambini non vaccinati è innaturalmente aumentato, l'HR dei bambini non vaccinati rispetto ai bambini che hanno ricevuto almeno un vaccino potrebbe indicare l'eventuale pregiudizio che potrebbe esserci nello studio e abbiamo definito questo HR "l'indice di bias". Tutti gli studi con follow-up prospettico

hanno avuto un indice di bias inferiore a 2,0 ([Aaby et al., 2016](#)); nel presente studio l'indice di bias era 0,41 (0,15-1,15) nel gruppo di età 3-5 mesi (Tabella supplementare 2). Negli studi con bias di sopravvivenza e mortalità innaturalmente elevata nel gruppo non vaccinato, l'indice di bias è stato 3-8 volte più alto ([Aaby et al., 2016](#)).

SAGE ha recentemente esaminato i potenziali NSE di BCG, MV e DTP ([Higgins et al., 2014](#) , [Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2014](#)). I revisori hanno indicato che la maggior parte degli studi ha mostrato un effetto deleterio del DTP, ma hanno concluso che i risultati erano incoerenti perché due studi hanno mostrato un effetto benefico. L'effetto benefico in questi studi non era sorprendente perché il tasso di mortalità nel gruppo non vaccinato era innaturalmente alto, e l'indice di polarizzazione era 3,40 (2,93-3,95) e 7,52 (5,15-10,97), rispettivamente ([Aaby et al., 2016](#)).

Il gruppo di lavoro di SAGE sugli effetti non specifici dei vaccini ha ulteriormente sottolineato che l'effetto complessivo rimane poco chiaro perché il DTP è stato somministrato in combinazione con altri vaccini e in circostanze in cui il carico delle malattie bersaglio è stato ridotto a un livello molto basso. Tuttavia, diversi studi precedenti hanno dimostrato che l'effetto negativo di DTP-plus-OPV non era dovuto all'OPV ([Aaby et al., 2004a](#) , [Aaby et al., 2004b](#) , [Aaby et al., 2012](#)). L'OPV ha probabilmente ridotto l'effetto negativo complessivo del DTP. Precedenti studi hanno indicato che il DTP (\pm OPV) era associato a una mortalità 2 volte superiore rispetto ai bambini non vaccinati con DTP ([Aaby et al., 2016](#)). Poiché la pertosse non ha rappresentato il > 5-6% delle morti infantili nell'unico studio africano sull'impatto della pertosse sulla mortalità infantile ([Mahieu et al., 1978](#)), non sorprende che il DTP sia anche associato a un forte effetto prima dell'immunità della mandria indotta da vaccino ([Aaby et al., 2012](#)).

[Vai a:](#)

Appendice B. Dati supplementari

Materiale supplementare

[Clicca qui per vedere.](#) (89 K, docx) Immagine 1

[Vai a:](#)

Riferimenti

1. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Smits AJ, 1981. La vaccinazione contro il morbillo e la mortalità infantile. *Lancetta* 2: 93.
2. Aaby P., Bukh J., Lisse IM, Smits AJ Morbo mortale, stato nutrizionale e struttura familiare: uno studio della comunità dalla Guinea-Bissau. *J. Infect. Dis.* 1983; 147 : 693-701. [[PubMed](#)]
3. Aaby P., Bukh J., Lisse IM, Smits AJ Measles vaccinazione e riduzione della mortalità infantile: uno studio della comunità dalla Guinea-Bissau. *J. Infect.* 1984; 8 : 13-21. [[PubMed](#)]
4. Aaby P., Samb B., Simondon F., Knudsen K., CollSeck AM, Bennett J., Whittle H. Mortalità divergente per i vaccinati maschi e femmine di vaccini contro il morbillo a basso titolo e alto titolo nel Senegal rurale. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138 : 746-755. [[PubMed](#)]

5. Aaby P., Samb B., Simondon F., CollSeck AM, Knudsen K., Whittle H. Effetto benefico non specifico dell'immunizzazione del morbillo: analisi degli studi sulla mortalità dei paesi in via di sviluppo. *Br. Med. J.* 1995; 311 : 481-485. [[PubMed](#)]
6. Aaby P., Bhuyia A., Nahar L., Knudsen K., de Francisco A., Strong M. Il beneficio in termini di sopravvivenza dell'immunizzazione del morbillo non può essere spiegato interamente dalla prevenzione della malattia del morbillo: uno studio della comunità rurale del Bangladesh. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32 : 106-115. [[PubMed](#)]
7. Aaby P., Jensen H., Samb B., Cisse B., Sodeman M., Jakobsen M., Poulsen A., Rodrigues A., Lisse IM, Simondon F., Whittle H. Differenze nella mortalità maschile-femminile dopo l'alto -titre vaccino contro il morbillo e associazione con successiva vaccinazione con difterite-tetano-pertosse e poliovirus inattivato: rianalisi di studi dell'Africa occidentale. *Lancetta.* 2003; 361 : 2183-2188. [[PubMed](#)]
8. Aaby P., Jensen H., Gomes J., Fernandes M., Lisse IM L'introduzione del vaccino contro la difterite-tetano-pertosse e la mortalità infantile nella Guinea-Bissau rurale: uno studio osservazionale. *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33 : 374-380. [[PubMed](#)]
9. Aaby P., Rodrigues A., Biai S., Martins C., Veirum JE, Benn CS, Jensen H. Vaccinazione orale alla poliomielite e mortalità in bassa casistica presso il reparto pediatrico di Bissau, Guinea-Bissau. *Vaccino.* 2004; 22 : 3014-3017. [[PubMed](#)]
10. Aaby P., Benn CS, Nielsen J., Lisse IM, Rodrigues A., Ravn H. Testando l'ipotesi che il vaccino contro la difterite-tetano-pertosse abbia effetti negativi non specifici e differenziati per sesso sulla sopravvivenza infantile nei paesi con mortalità elevata. *BMJ Open.* 2012; 2
11. Aaby P., Ravn H., Benn CS La revisione dell'OMS dei possibili effetti non specifici del vaccino contro la difterite-tetano-pertosse. *Pediatr. Infettare. Dis. J.* 2016; 35 : 1257.
12. Programma ampliato sull'immunizzazione L'età ottimale per l'immunizzazione del morbillo. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 1982; 57 : 89-91.
13. Higgins JPT, Soares-Weiser K., Reingold A. 2014. Revisione sistematica degli effetti non specifici di BCG, DTP e vaccini contenenti morbillo. <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april> (accesso 1 giugno 2014)
14. Holt EA, Boulos R., Halsey NA Sopravvivenza infantile ad Haiti: effetto protettivo della vaccinazione contro il morbillo. *Pediatrics.* 1990; 86 : 188-194.
15. Jakobsen MS, Sodemann S., Mølbak K., Alvarenga IJ, Nielsen J., Aaby P. La cessazione dell'allattamento al seno dopo 12 mesi di età a causa di una nuova gravidanza e di altre cause è associata a un aumento della mortalità in Guinea-Bissau. *Int. J. Epidemiol.* 2004; 32 : 92-96.
16. Jensen H., Benn CS, Lisse IM, Rodrigues A., Andersen PK, Aaby P. Bias di sopravvivenza in studi osservazionali sull'impatto delle vaccinazioni di routine sulla sopravvivenza infantile. *Trop. Med. Int. Salute.* 2007; 12 : 5-14. [[PubMed](#)]
17. Kapoor SK, Reddaiah VP Efficacia dell'immunizzazione del morbillo sulla mortalità correlata alla diarrea e alla malnutrizione in 1-4 anni. *Indian J. Pediatr.* 1991; 58 : 821-823. [[PubMed](#)]
18. Kristensen I., Aaby P., Jensen H. Vaccinazione di routine e sopravvivenza infantile: follow up studio in Guinea-Bissau, Africa occidentale. *Br. Med. J.* 2000; 321 : 1435-1438. [[PubMed](#)]
19. Lund N., Andersen A., Hansen AS, Jepsen FS, Barbosa A., Biering-Sørensen S., Rodrigues A., Ravn H., Aaby P., Benn CS L'effetto del vaccino antipolio orale alla

- nascita sulla mortalità infantile: uno studio randomizzato. Clin. Infettare. Dis. 2015; 61 : 1504-1511. [[PubMed](#)]
20. Mahieu JM, Muller AS, Voorhoeve AM, Dikken H. Pertussis in una zona rurale del Kenya: epidemiologia e una relazione preliminare di un trial sui vaccini. Toro. CHI. 1978; 56 : 773-780. [[PubMed](#)]
 21. Gruppo consultivo strategico di esperti su immunizzazione Wkly. Epidemiol. Rec. 2014; 89 : 233-235.
 22. SAGE Effetti non specifici del gruppo di lavoro sui vaccini. Documento di background per discussioni SAGE; Ginevra: 2014. Raccomandazioni basate sull'evidenza sugli effetti non specifici dei vaccini contenenti BCG, contenenti DTP e contenenti morbillo sulla mortalità nei bambini sotto i 5 anni di età.
 23. Il team del progetto Kasongo Influenza della vaccinazione contro il morbillo sul modello di sopravvivenza di bambini di 7-35 mesi a Kasongo, nello Zaire. Lancetta. 1981; i : 764-767.

Gli articoli di EBioMedicine sono forniti qui per gentile concessione di **Elsevier**

il DTP può aumentare la suscettibilità alle infezioni non correlate ([Aaby et al., 2003b](#) , [Aaby et al., 2004a](#) , [Aaby et al., 2012](#)) ([Appendice A](#)). La rivista SAGE ha notato che la maggior parte degli studi ha rilevato un effetto negativo del DTP ([Higgins et al., 2014](#))